

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-086524

(43)Date of publication of application : 28.03.2000

(51)Int.Cl.

A61K 35/74

A61P 17/00

A61P 37/08

(21)Application number : 10-289973

(71)Applicant : SHADAN SEIRANKAI

(22)Date of filing : 05.09.1998

(72)Inventor : HAYASHI TAKAHIRO

(54) ANTIALLERGIC AGENT CONTAINING LIVE ENTERIC BACTERIUM**(57)Abstract:****PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a new useful and safe antiallergic agent.**SOLUTION:** The antiallergic agent contains one or more kinds of live enteric bacteria selected for enteric bacteria such as *Lactobacillus bifidus* and *Lactobacillus acidophilus*. The invention has high utility and safety on the prevention, improvement and treatment of allergic diseases.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-86524

(P 2 0 0 0 - 8 6 5 2 4 A)

(43) 公開日 平成12年3月28日(2000.3.28)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A61K 35/74		A61K 35/74	A 4C087
A61P 17/00		31/00	617
37/08			637 E

審査請求 未請求 請求項の数1 書面 (全3頁)

(21) 出願番号 特願平10-289973

(22) 出願日 平成10年9月5日(1998.9.5)

(71) 出願人 598138660
医療法人社団青藍会
静岡県焼津市西焼津32番地の8

(72) 発明者 林 隆博
静岡県焼津市西焼津32番地の8 西焼津こ
どもクリニック内

Fターム(参考) 4C087 AA01 AA02 BC56 BC58 BC60
BC61 BC62 BC67 BC69 CA10
MA02 NA14 ZA89 ZB11 ZB13

(54) 【発明の名称】 生きた腸内細菌を含有する抗アレルギー剤

(57) 【要約】

【課題】新規で、有用で安全な抗アレルギー剤を提供することを課題とする。

【解決手段】ビフィズス菌、アシドフィルス菌等の腸内細菌類から選ばれる1種類以上の生きた腸内細菌を含有することを特徴とする抗アレルギー剤。

【効果】本発明は、アレルギー病の予防と改善、治療において、高い有用性と安全性を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ビフィズス菌、アシドフィルス菌等の腸内細菌類から選ばれる 1 種類以上の生きた腸内細菌を含有することを特徴とする抗アレルギー剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はアトピー性皮膚炎などのアレルギー病の予防、改善、治療に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 アトピー性皮膚炎等のアレルギー病は、産業化の進んだ都市部を中心に本邦でも 1950 年以降増加してきている。1990 年以後は患者数の増加はいくぶん緩和傾向にあるが、重症例、難治例の増加が指摘されている。アレルギー病の発病には遺伝的な素因が関与することが知られており、家族中にアレルギー疾患の病歴を持つ人の数が多いほど次に生まれた子どもがアレルギー疾患を発病する確率が高くなることが認められている。両親のいずれか一人にアレルギー疾患を経験した人がある場合に子どもがアレルギー疾患を発病する確率はおよそ 35% 程度、両親の両方にアレルギー疾患を認める場合に子どもがアレルギー疾患を発病する確率はおよそ 50% 程度と認識されている。

【0003】 アトピー性皮膚炎等のアレルギー病の治療には従来から科学的に合成されたヒスタミン阻害物質、ロイコトリエン等の免疫ケミカルメディエーター阻害物質、細胞性免疫抑制的な物質、抗炎症剤、あるいは漢方薬などが見られる。

【0004】 しかるにいまだに、効果が確実に人体への副作用の心配の全く無い、特異的な抗アレルギー剤、或いは化学合成薬は発明されていない。その一つの理由としてはアレルギー病そのものが人体が外敵に対して免疫力で反応する際に起こる病的な状態で、それぞれの個人の HLA 遺伝子（個人特有の自分自身の細胞を認識する遺伝情報を含む遺伝子）と外敵のタンパク質等の構成成分の一部分との立体分子構造の差異を基に、T 細胞とマクロファージが外敵排除の免疫システムを働かせるため、あらゆる人体外部の天然物質と化学合成物は、免疫反応の攻撃目標となる可能性を含んでおり、このことは漢方医薬においても当てはまる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 アレルギー病と HLA 遺伝子との関連性や、それぞれの免疫反応に関する分子レベルでの知見は世界中から刻々と集積しつつある。これらの知見を基にさまざまな方向からアレルギー病の予防と治療あるいは改善に有効な因子の探求が進められている。しかしながら患者数、患者の重症度を取っても、残念ながら現在のところ、強力な抗炎症作用を持つステロイドホルモン剤の使用以外にはアレルギー病を確実にコントロールできる要素は見出されてはいないのが現状

である。

【0006】

【課題を解決するための手段】 こうした事情に鑑み、日本アレルギー学会認定医で、アトピー性皮膚炎の治療を専門に手掛けている発明者は、自然界にもともと存在する因子から新規で有用性、安全性の高い抗アレルギー剤を開発することをテーマとし、その結果、人類が進化の歴史の中で共生を選択してきた腸内細菌に焦点を当て、生きた腸内細菌が抗アレルギー作用を有することを見出した。

10

【0007】 発明者はこの発明の有用性を実証するために、1993 年以降の 5 年間の期間中に、500 名以上のアレルギー患者への腸内細菌の投与を繰り返し、臨床データを集積した。3 年間の臨床試験の結果、腸内細菌の中でも特に乳酸桿菌属が抗アレルギー剤として有用性が高い事を 1996 年 8 月に見出し、以来特に乳酸桿菌属を中心に臨床試験を続け、今回、乳酸桿菌属を中心とする生きた腸内細菌を含有する、高い有用性と安全性を兼ね備えた新規の抗アレルギー剤を提供することをもって、本発明を完成するに至った。

【0008】

【発明の実施の形態】 本発明で使用する腸内細菌は、乳酸桿菌属 (*Lactobacillus*) のビフィズス菌 (*Lactobacillus bifidus*)、アシドフィルス菌 (*Lactobacillus acidophilus*) と、連鎖球菌属 (*Streptococcus*) の糞便連鎖球菌 (*Streptococcus faecalis*) 及び酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) と糖化菌 (*Bacillus mesentericus*) であるが、これ以外の腸内細菌の使用を制限するものではない。

【0009】 本発明で使用する腸内細菌はこれらのビフィズス菌、アシドフィルス菌などを人工的に培養増殖させて生きたままで使用する。

30

【0010】 本発明で使用する腸内細菌はその抗アレルギー作用を応用するにあたって適宜その配合と形状を考案されるもので、その製造方法は特に限定されるものではないが、通常、腸内細菌の生育に適した培養培地内で培養の支障となる異物の混入しない管理の下で培養されれば良い。

40

【0011】 本発明で使用する腸内細菌はこのように培養したものを生きたままで濃縮保存したものを使用する。腸内細菌の濃縮保存方法は、使用時まで菌が生きていれどどのような形態でもよく、また濃縮精製の度合いはアレルギーの原因となり得る培地成分が十分に取除かれていれば良い。例えば遠心分離による濃縮や、それをさらに乾燥製剤化させてドライパウダー、或いは乾燥時に固化により固形状等の形状にする方法などが考案されるが、一般的に適用される通常の手段を任意に選択して行えば良い。

50

【0012】本発明の腸内細菌濃縮保存物はそのまま抗アレルギー剤として利用できる他、本発明の効果を損なわない範囲で、飲食品、美容用品、化粧品、スキンケア用品へも利用できるが、その配合量としては特に規定するものではなく、通常の製品化の過程で任意に選択されれば良い。

【0013】

【実施例】以下に本発明の抗アレルギー剤としての具体的な利用例を、発明者の勤務する皮膚科・小児科医院での実際のアトピー性皮膚炎の患者とその予備集団に対する使用試験を基に説明するが、本発明がこれらに制約されるものではない。

【0014】（試験方法）1996年8月から1998年8月までの間に発明者の勤務する医院を訪れたアトピー性皮膚炎患者とその予備集団235名に対してビフィズス菌、あるいはビフィズス菌にアシドフィルス菌、糞便連鎖球菌、酪酸菌、糖化菌のうちのいずれか1種類以上を配合したものを、一日量としてそれぞれの生菌数が10の9乗個（10億個）程度になるように濃縮精製したものを、1日数回に分けて内服させた。投与量は概ね上記によったが、培養濃縮過程で発生する誤差と対象者の年齢体重によってある程度の菌量の差異が起こることは試験の本質に影響しない。

【0015】（試験対象者）今回試験対象とされたアトピー性皮膚炎患者とその予備集団の群は、顔頭部、胸腹部、背臀部、上肢、下肢の5区分のうち最低2区分以上の皮膚に左右対称性の湿疹病変を有する者のうちで、両親兄弟のいずれか一名以上にアレルギー疾患を有する人がいる場合か、あるいは湿疹病変が重症であり、かつ2週間以上のステロイド剤を含む外用療法で症状の改善を認めなかった群であった。この群中の6カ月後のアトピー性皮膚炎罹患確率を35%以上と予測することには、十分な医学的、推計的妥当性がある。

【0016】（試験結果1）試験対象者である235名中の88名に対して、ビフィズス菌にアシドフィルス菌、糞便連鎖球菌を配合したものを、一日量としてそれぞれの生菌数が10の9乗個（10億個）程度になるように濃縮精製して、最低8週間以上連続して内服させ続けた後、連続して6カ月間以上アトピー性皮膚炎の有無を観察し続けたところ、試験対象者88名中で腸内細菌投与後にもアトピー性皮膚炎の認められたのは12名（13・6%）であった。

【0017】（試験結果2）試験対象者である235名

中の64名に対してビフィズス菌に糞便連鎖球菌、酪酸菌、糖化菌を配合したものを、一日量としてそれぞれの生菌数が10の9乗個（10億個）程度になるように濃縮精製して、最低8週間以上連続して内服させ続けた後、連続して6カ月間以上アトピー性皮膚炎の有無を観察し続けたところ、試験対象者64名中で腸内細菌投与後にもアトピー性皮膚炎の認められたのは10名（15・6%）であった。

【0018】（試験結果3）試験対象者である235名中の、1歳未満の乳児60名の集団を対象として、ビフィズス菌を一日量としてそれぞれの生菌数が10の9乗個（10億個）程度になるように濃縮精製して、最低6週間以上連続して内服させ続けた後、6カ月間以上アトピー性皮膚炎の発病の有無を観察し続けたところ、試験対象者60名中で腸内細菌投与後にアトピー性皮膚炎の発病の認められたのは3名（5%）であった。

【0019】（安全性）試験対象者である235名のうち、本発明の、生きた腸内細菌を含有する抗アレルギー剤の試用が原因と考えられる副作用は、下痢、便秘等の便通異常或いは腹部の違和感が10名（4・3%）にみられたが、いずれも軽度、或いは一過性の現象で、試用の中止に至る例は全くみられなかった。

【0020】（試験結果の評価）本発明の、ビフィズス菌、アシドフィルス菌等の腸内細菌類から選ばれる1種類以上の生きた腸内細菌を含有することを特徴とする抗アレルギー剤の、発明者の勤務する皮膚科・小児科医院での実際のアトピー性皮膚炎の患者とその予備集団に対する使用試験から、本発明の生きた腸内細菌を含有する抗アレルギー剤の有用性の高いことが判明した。すなわち、6カ月後のアトピー性皮膚炎罹患確率を35%以上と予測することには、十分な医学的、推計的妥当性があるとされた試験対象者の群中において、本発明の生きた腸内細菌を含有する抗アレルギー剤の試験結果1では13・6%、試験結果2では15・6%、試験結果3では5%の試験対象者にアトピー性皮膚炎の罹患が見られただけであった。

【0021】

【発明の効果】実施例で示したとおり、本発明の、ビフィズス菌、アシドフィルス菌等の腸内細菌類から選ばれる1種類以上の生きた腸内細菌を含有することを特徴とする抗アレルギー剤は、アレルギー病の予防と改善、治療において、高い有用性と安全性の有ることが認められた。